

1434

Union of Soviet Socialist Republics	Description of the Invention for the copyright certificate	(11) 466229
Governmental committee of the USSR Ministry of inventions and discoveries	(61) dependent on the copyright certificate	(51) M K I C 07d 29/16
	(22) Stated on 23.01.73 (21) 1874299/23-4 application # ... is attached (32) Priority – Published 05.04.75. Bulletin #13 Date invention published 12.12.75	(53) UDK 547.827.07 (088.8)

(72) Inventors

L.N. Yakhontov and E.I. Levkova

(71) Applicant

Sergo Ordzhonikidze Union-wide Science-research chemo-pharmaceutical institute

**(54) Method of obtaining hydrochloride of methyl ether of tri-alpha-phenyl-alpha-(piperidine-2) of vinegar acid**

The invention of related to the method of obtaining of hydrochloride of methyl ether tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid, which has wide applications in medicine.

The known method of obtaining hydrochloride of methyl ether tri-alpha-phenyl-alpha-(piperidine-2) of vinegar acid from alpha-phenyl-alpha(piperidine-2)acetone-nitrate, which is soaped in the acidic conditions until the corresponding NH<sub>2</sub> level is obtained. The resulting NH<sub>2</sub> in the presence of platinum catalyst hydrates to alpha-phenyl-alpha(piperidine-2)-acetone-NH<sub>2</sub>, which in contact with salt acid results in hydrochloride alpha-phenyl-alpha-(piperidine-2) of vinegar acid. The result is converted into the tri-isomer in a base, separate the tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) vinegar acid and convert it using the usual methods into the hydrochloride of methyl ether tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid.

The drawbacks of such methods are the multi-stage process and the application of the platinum catalyst, the preparation of which in large quantities is technologically challenging in mass production. In addition, the usage of platinum catalyst causes the hydration of pyridine ring to be accompanied by partial regeneration of phenyl core to cyclo-hexyl, which in turn causes the contamination of the product with the difficult-to-remove hydrochloride of methyl ether alpha-cyclo-hexyl-alpha -(piperidine-2) of vinegar acid, which is easily discovered using the method of thin-layered chromatography.

To eliminate the mentioned drawbacks and to simplify the process we are proposing to soap alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) – acetone-nitrate with a water and alcohol solution of a base. The resulting salt alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid should be hydrated on the nickel catalyst, using heat, hydrogen pressure of 50 to 60 atmospheres and pH level of 7 to 9. The resulting mix of tri- and erithro –isomers of salts of alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid is isomerized by heating in a base, followed by acidification of the reactive mass to pH 6, and the result obtained by this tri-isomer alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid is filtered and transformed into the hydrochloride of methyl ether tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid by etherification.

The difficulty of development of the proposed method is that in the resulting alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid contains two method-reactive cores (of phenyl and piperidine cores) with close capability for regeneration.

Additionally, labile groups, capable of changing in the process of regeneration, are present in the above-mentioned mixtures. Based on numerous experiments it was discovered that during the hydration of salts of alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid in strictly determined conditions the selective regeneration takes place only on the piperidine ring and does not involve the benzole core.

With the proposed method it is preferable to conduct the hydration process in the presence of nickel catalyst in autoclave at 70 degrees Celsius, pH 7 to 9 and initial hydrogen pressure of 50 to 60 atmospheres.

The maternal solution after the production of tri-isomer alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid contains ether-isomer. The latter can be immediately isomerized further, which will allow to increase the overall output of the final product, which will be 31.4% using the proposed method.

Using the method according to the invention we obtain clean pharmaceutical active tri-isomer hydrochloride methyl ether alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid ( of meridil) without the contamination by ether-isomer and hydrochloride of methyl ether alpha-cyclo-hexil-alpha (piperidine-2) of vinegar acid.

Example. The solution of 19 g of alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) acetone-nitrate and 38 g of corrosive calcium in 400 ml 50% methanol is boiled for 7 hours, methanol and some of the water is taken out, reducing the volume of the reactive mass to 200 ml, and then using concentrated salty acid we bring the Ph of the mixture to 8.0, add 20 g nickel catalyst and hydrate in autoclave at 70 degrees Celsius in the initial hydrogen pressure of 50 atm. Furthermore, the catalyst is filtered, washed with water and using the chloroform we take out 1.95 grams of excess product – 2-benzil-piperidine. Forty grams of corrosive calcium is added to the water solution. The resulting mixture is evaporated gradually to the volume of 160 ml (during the evaporation the partial isometrization of ether-isomer into tri-isomer takes place), after which the mixture is cooled and acidified to pH 6.0. The resulting fallout of tri-isomer alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid is filtered and dried. Forty grams of corrosive calcium is added to the filtrate, then boiled for 5 hours, cooled to 20 degrees Celsius and add concentrated salty acid until Ph 6 is reached. The resulting fallout of tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid is filtered, dried and added to the first portion of tri-acid, after which they are further dehydrated by removing the traces of water present in the form of isotope with benzole. The resulting product is etherized by boiling for 8 hours with 100 ml of methanol in the presence of 15 ml of concentrated sulfuric acid. After adding some base to the reactive mass using the excess of 50% water solution of potash, then 5.1 g of methyl ether tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine 2) of vinegar acid is obtained.

The maternal solution, left over from the separation of second portion of tri-acid is evaporated until dry, excess water removed in the form of isotope with benzole and using etherification, as mentioned above, we obtain 4.4 g of methyl ether erithro-alpha-phenyl-alpha(piperidil-2) of vinegar acid, which is boiled with 4.4 grams of corrosive calcium in 10 ml of water for 5 hours. After cooling to 20 degrees Celsius the solution is acidified to pH 6.0. the resulting fallout of tri-acid is filtered. 8.8 grams of corrosive calcium and 10 ml are added to the maternal solution, boiled for 5 hours and again separated with pH 6 tri-acid. After drying and etherification of both portions of tri-acid, which are done as described above, we obtain 2.44 g more of methyl ether tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine -2) of vinegar acid. Transferring all of the base tri-isomer of meridil using the usual method into hydrochloride, obtaining 8.3 g (31.4% of initial nitrate) of hydrochloride of methyl ether tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine -2) of vinegar acid, at 205 – 206 degrees Celsius. Using the date from thin-layered chromatography the result is a clean tri-isomer, without the contamination by ether-isomer and methyl ether alpha-cyclo-hexil-alpha (piperidine -2) of vinegar acid.

#### The object of invention

1. The method of obtaining of hydrochloride of methyl ether tri-alpha-phenyl-alpha (piperidine -2 ) acetone-nitrate using the processes of washing and hydration, different in the fact that with the goal of simplifying the process, alpha-phenyl-alpha (piperidine -2) acetone-nitrate is washed with alcohol-water solution of base. The resulting salt alpha-phenyl-alpha (piperidine-2) of vinegar acid is hydrated using the nickel catalyst with heat, hydrogen pressure of 50-60 atm and pH 7-9. The resulting mixture tri and ether-isomers of salts alpha-phenyl-alpha (piperidil-2) of vinegar acid is isomerized by heating in basic atmosphere. This is followed by acidifying the reactive mass to pH 6. The resulting tri-isomer alpha-phenyl-alpha (piperidil-2) of vinegar acid is converted into the final product using the known methods.

[Note from translator: For some reason this entire paragraph is written as one sentence.]

2. Method is different in that the hydration process is done at 70 degrees Celsius

Written by: V. Kovtun

Editor: Z. Gorbunova

Corrector: A. Stepanova

CNIIPI Order 2805/16 Publication # 636 Total print 529 Signed

Союз Советских  
Социалистических  
Республик



Государственный комитет  
Совета Министров СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(11) 466229

(61) Зависимое от авт. свидетельства —

(22) Заявлено 23.01.73 (21) 1874299/23-4

с присоединением заявки № —

(32) Приоритет —

Опубликовано 05.04.75. Бюллетень № 18

Дата опубликования описания 12.12.75

(51) М. Кл. С 07d 29/16

(53) УДК 547.827.07  
(088.8)

(72) Авторы  
изобретения

Л. Н. Яхонтов и Е. И. Левкоева

(71) Заявитель

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический  
институт им. Серго Орджоникидзе

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДА МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ТРЕО- $\alpha$ -ФЕНИЛ- $\alpha$ -(ПИПЕРИДИЛ-2)-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

1

Изобретение относится к способу получения гидрохлорида метилового эфира трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты, который находит широкое применение в медицине.

Известен способ получения гидрохлорида метилового эфира трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты из  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-ацетонитрила, который омыляют в кислой среде до соответствующего амида. Полученный амид в присутствии платинового катализатора гидрируют до  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-ацетамида, омыление которого соляной кислотой приводит к гидрохлориду  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты. Последний в щелочной среде превращают в трео-изомер, выделяют трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусную кислоту и переводят ее обычными методами в гидрохлорид метилового эфира трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты.

Недостатками такого способа являются многостадийность процесса и применение платинового катализатора, приготовление которого в больших количествах технологически сложно для промышленного производства. Кроме того, при использовании платинового катализатора гидрирование пиридинового кольца сопровождается частичным восстановлением фенильного ядра до циклогексильного, что приводит к загрязнению целевого продук-

2

та трудно отделяемой примесью гидрохлорида метилового эфира  $\alpha$ -циклогексил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты, легко обнаруживаемой методом тонкослойной хроматографии.

С целью устранения указанных недостатков и упрощения процесса предлагается омылять  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-ацетонитрил водно-спиртовым раствором щелочи. Полученную соль  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты гидрируют на никелевом катализаторе при нагревании, давлении водорода 50—60 атм и pH 7—9, образовавшуюся смесь трео- и эритро-изомеров солей  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты подвергают изомеризации нагреванием в щелочной среде с последующим подкислением реакционной массы до pH 6, полученный при этом трео-изомер  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты отфильтровывают и этерификацией переводят в гидрохлорид метилового эфира трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты.

Сложность разработки предлагаемого способа заключалась в том, что в производных  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты имеются два реакционноспособных центра (фенильное и пиридиновое ядра) с близкой способностью к восстановлению.

Кроме того, в указанных соединениях присутствуют лабильные группировки, способные изменяться в условиях проведения процесса

BEST AVAILABLE COPY

466229

восстановления. На основании многочисленных опытов было найдено, что при гидрировании солей  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиридил-2)-уксусной кислоты в строго определенных условиях происходит избирательное восстановление только пиридинового кольца и не затрагивается бензольное ядро.

По предлагаемому способу процесс гидрирования предпочтительно проводят в присутствии никелевого катализатора в автоклаве при 70°C, pH 7—9 и начальном давлении водорода 50—60 атм.

Маточный раствор после выделения трео-изомера  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты содержит ее эритро-изомер. Последний можно непосредственно подвергнуть дальнейшей изомеризации, что позволяет повысить общий выход целевого продукта, который по предлагаемому способу составляет 31,4%.

По способу согласно изобретению получают чистый фармакологически активный трео-изомер гидрохлорида метилового эфира  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты (меридила) — без примесей эритро-изомера и гидрохлорида метилового эфира  $\alpha$ -циклогексил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты.

Пример. Раствор 19 г  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиридил-2)-ацетонитрила и 38 г едкого кали в 400 мл 50%-ного метанола кипятят 7 час, метанол и часть воды отгоняют, уменьшая объем реакционной массы до 200 мл, затем концентрированной соляной кислотой доводят pH раствора до 8,0, прибавляют 20 г никелевого катализатора и гидрируют в автоклаве при 70°C и начальном давлении водорода 50 атм. Далее катализатор отфильтровывают, промывают водой и из фильтра извлекают хлороформом 1,95 г побочного продукта — 2-бензилпиперидина. К водному раствору прибавляют 40 г едкого кали и полученный раствор упаривают постепенно до объема 160 мл (в процессе упарки проходит частичная изомеризация эритро-изомера в трео-изомер), после чего раствор охлаждают и подкисляют до pH 6,0. Выпавший осадок трео-изомера  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты отфильтровывают и высушивают. К фильтрату добавляют 40 г едкого кали, кипятят 5 час, охлаждают до 20°C и прибавляют концентрированную соляную кислоту до pH 6. Выделившийся осадок трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты отфильтровывают, высушивают и присоединяют к первой порции трео-кислоты, после чего их дополнительно обезвоживают отгонкой следов воды в виде азеотропа с бензолом и этерифицируют кипячением в течение 8 час со 100 мл метанола в присутствии 15 мл концентрированной сер-

ной кислоты. После подщелачивания реакционной массы избытком 50%-ного водного раствора поташа извлекают хлороформом 5,1 г метилового эфира трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты.

Водный маточный раствор, оставшийся после отделения второй порции трео-кислоты, упаривают досуха, остатки воды отгоняют в виде азеотропа с бензолом и путем этерификации, как описано выше, получают 4,4 г метилового эфира эритро- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты, который кипятят с 4,4 г едкого кали в 10 мл воды в течение 5 час. После охлаждения до 20°C раствор подкисляют до pH 6,0. Выделившийся осадок трео-кислоты отфильтровывают. К маточному раствору прибавляют 8,8 г едкого кали и 10 мл воды, кипятят 5 час и снова выделяют при pH 6 трео-кислоту. После высушивания и этерификации обеих порций трео-кислоты, которые проводят, как описано выше, получают еще 2,44 г метилового эфира трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты. Переведем все основание трео-изомера меридила обычными способами в гидрохлорид, получают 8,3 г (31,4% на исходный нитрил) гидрохлорида метилового эфира трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты, т. пл. 205—206°C. По данным тонкослойной хроматографии препарат представляет собой чистый трео-изомер, без примесей эритро-изомера и метилового эфира  $\alpha$ -циклогексил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты.

#### Предмет изобретения

1. Способ получения гидрохлорида метилового эфира трео- $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты из  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиридил-2)-ацетонитрила с использованием процессов омыления и гидрирования, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса,  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиридил-2)-ацетонитрил омыляют водноспиртовым раствором щелочи, полученную соль  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиридил-2)-уксусной кислоты гидрируют на никелевом катализаторе при нагревании, давлении водорода 50—60 атм и pH 7—9, образовавшуюся смесь трео- и эритро-изомеров солей  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты подвергают изомеризации нагреванием в щелочной среде с последующим подкислением реакционной массы до pH 6, полученный при этом трео-изомер  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -(пиперидил-2)-уксусной кислоты переводят в целевой продукт известными приемами.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс гидрирования ведут при 70°C.

BEST AVAILABLE COPY

Составитель В. Ковтун	Редактор З. Горбунова	Корректор А. Степанова
ЦНИИПИ	Заказ 2805/16	Изд. № 636
		Тираж 529
		Подписное

Типография, пр. Сапунова, 2